

English Abstracts for WO 2001082925, EP 73016 and FR 1176918

ANSWER 1 OF 2 HCAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN
 ACCESSION NUMBER: 2001:816453 HCAPLUS Full-text
 DOCUMENT NUMBER: 135:357943
 TITLE: Preparation of 2-(aminomethyl or heterocyclylmethyl)-6-aminoquinoline and -naphthalene derivatives as melanin concentrating hormone antagonists
 INVENTOR(S): Ishihara, Yuji; Suzuki, Nobuhiro; Takekawa, Shiro
 PATENT ASSIGNEE(S): Takeda Chemical Industries, Ltd., Japan
 SOURCE: PCT Int. Appl., 223 pp.
 CODEN: PIXXD2
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: Japanese
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 2001082925	A1	20011108	WO 2001-JP3614	20010426 <--
W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG				
CA 2407149	AA	20011108	CA 2001-2407149	20010426
AU 2001052596	A5	20011112	AU 2001-52596	20010426
EP 1285651	A1	20030226	EP 2001-925947	20010426
R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, LT, LV, FI, RO, MK, CY, AL, TR				
JP 2002241274	A2	20020828	JP 2001-132357	20010427
US 2004077628	A1	20040422	US 2002-258492	20021024
US 6930185	B2	20050816		
PRIORITY APPLN. INFO.:			JP 2000-134295	A 20000428
			JP 2000-384897	A 20001213
			WO 2001-JP3614	W 20010426

OTHER SOURCE(S): MARPAT 135:357943

AB Melanin concentrating hormone (MCH) antagonists containing compds. of the general formula Ar1-X-Ar-Y-NR1R2 or salts thereof (wherein Ar1 is an optionally substituted cyclic group; X and Y are each independently a spacer having a C1-6 main chain; Ar is an optionally substituted fused polycyclic aromatic ring; R1 and R2 are each independently hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group, or alternatively R1 and R2 together with the nitrogen atom adjacent thereto may form a nitrogenous heterocycle, or R2 together with the nitrogen atom adjacent thereto and Y may form an optionally substituted nitrogenous heterocycle, or R2 together with the nitrogen atom adjacent thereto, Y, and Ar may form a fused ring) are described. They are appetite depressants and useful as preventive or therapeutic drugs for diseases caused by melanin concentrating hormone, in particular obesity. Thus, tert-Bu 6-(N,N-dimethylaminomethyl)-2-naphthylcarbamate (preparation given) was treated with CF3CO2H and condensed with 4'-chloro-1,1'-biphenyl-4-carboxylic acid using 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride in the presence of 4-dimethylaminopyridine in DMF at room temperature for 16 h to give 4'-chloro-N-[6-(N,N-dimethylaminomethyl)-2-naphthyl]-1,1'-biphenyl-4-carboxamide (I). I in vitro inhibited the binding of [35S]-guanosine

BEST AVAILABLE COPY

5'-(γ -thio)triphosphate to CHO cell line expressing the MCH receptor, i.e. the orphan G protein-coupled receptor SLC-1, with IC50 of 5 nM. A tablet formulation containing I was described.

ANSWER 2 OF 2 WPIDS COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN
 ACCESSION NUMBER: 2002-075131 [10] WPIDS Full-text
 DOC. NO. CPI: C2002-022355
 TITLE: Melanin aggregating hormone antagonist for treating obesity.
 DERWENT CLASS: B02
 INVENTOR(S): ISHIHARA, Y; SUZUKI, N; TAKEKAWA, S
 PATENT ASSIGNEE(S): (TAKE) TAKEDA CHEM IND LTD; (ISHI-I) ISHIHARA Y; (SUZU-I) SUZUKI N; (TAKE-I) TAKEKAWA S
 COUNTRY COUNT: 95
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG
WO 2001082925	A1	20011108	(200210)*	JA	223<--
RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW					
W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW					
AU 2001052596	A	20011112	(200222)		
JP 2002241274	A	20020828	(200272)		83
EP 1285651	A1	20030226	(200319)	EN	
R: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI TR					
US 2004077628	A1	20040422	(200428)		
US 6930185	B2	20050816	(200554)		

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
WO 2001082925	A1	WO 2001-JP3614	20010426
AU 2001052596	A	AU 2001-52596	20010426
JP 2002241274	A	JP 2001-132357	20010427
EP 1285651	A1	EP 2001-925947	20010426
		WO 2001-JP3614	20010426
US 2004077628	A1	WO 2001-JP3614	20010426
		US 2002-258492	20021024
US 6930185	B2	WO 2001-JP3614	20010426
		US 2002-258492	20021024

FILING DETAILS:

PATENT NO	KIND	PATENT NO
AU 2001052596	A Based on	WO 2001082925
EP 1285651	A1 Based on	WO 2001082925
US 6930185	B2 Based on	WO 2001082925

PRIORITY APPLN. INFO: JP 2000-384897 20001213; JP
 2000-134295 20000428

AB WO 200182925 A UPAB: 20020213
 NOVELTY - Melanin aggregating hormone antagonist (I), is new.

DETAILED DESCRIPTION - Melanin aggregating hormone antagonist of formula (I), is new:

Ar1 = optionally substituted cyclic group; X, Y = 1-6C spacer;

Ar = optionally substituted condensed polycyclic aromatic; R1, R2 = H or optionally substituted hydrocarbon, or together with the neighboring N may form an optionally substituted N-containing cyclic group; R2 = with neighboring N and Y or Ar may form an optionally substituted N-containing cyclic group. AN INDEPENDENT CLAIM is also included for (I'): X1 = CONR8, NR8CO, OCO or COO; R8 = H, or 1-6C alkyl, 1-6C alkyl-carbonyl, 1-6C alkylsulphonyl all optionally halogenated;

when X1 = CONR, then Ar is not benzoxazole, or indole optionally substituted by 1-2 halogen, OH, 1-6C alkyl or 1-6C alkoxy; when X1 = CONH, then Ar is not 2-benzoxilamino-quinazoline, or alkyl-, alkoxy- or halogen substituted

4-methyl-2-quinolone; and when X1 = COO, then Ar is not an optionally substituted aromatic. ACTIVITY - Anorectic; antidiabetic; hypotensive; antiarteriosclerotic.

Human and rat SLC-1 expressing CHO cells (1x10⁸ cells) were suspended in phosphate buffer containing 5 mM EDTA and centrifuged. Homogenate buffer (10 ml) was added to the cell pellets and homogenized. The cells were then centrifuged for 15 minutes at 400 g and the supernatant taken and centrifuged for a further 1 hour at 100,000 g to obtain the membrane fraction as a sediment. This was added to 2 ml assay buffer (50 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 0.1% BSA, 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 micro M GDP, 0.25 mM PMSF, 1 mg/ml pepstatin, 20 mg/ml roypetatin, 10 mg/ml phosphoramidone) and centrifuged for 1 hour at 100,000 g. The sedimented membrane fraction was again resuspended in 20 ml assay buffer and stored at -80 deg. C. 171 micro l of this was place in well plates with 3x10⁻¹⁰ MCH (2 micro l), test substance (2 micro l), (35S)-labeled guanosine 5'-triphosphate (25 micro l) and reacted for 1 hour at 25 deg. C. This was then filtered with glass filter, washed and 50 ml of liquid scintillator added to the filter. The results showed that compound

4'-chloro-N-(6-((N,N-dimethylamino)methyl)-2-naphthyl)(1,1'-biphenyl)-4-carboxamide had an IC₅₀ value of 5 nM.

MECHANISM OF ACTION - MCH receptor antagonist.

USE - Treatment and prevention of obesity. It may be combined with treatments for diabetes, hypertension or arteriosclerosis (claimed). Dwg.0/0

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 11 月 8 日 (08.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/82925 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/167, 31/40, 31/4453, 31/4709, 31/4545, 31/454, 31/4375, 31/47, 31/4725, C07C 233/80, 237/48, C07D 211/16, 211/14, 211/18, 295/135, 405/12, 401/06, 417/06, 401/12, 211/22, 471/04, A61P 43/00, 3/04

番地 50 Ibaraki (JP). 竹河志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 B-305号 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03614

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 4 月 26 日 (26.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-134295 2000 年 4 月 28 日 (28.04.2000) JP
特願 2000-384897
2000 年 12 月 13 日 (13.12.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

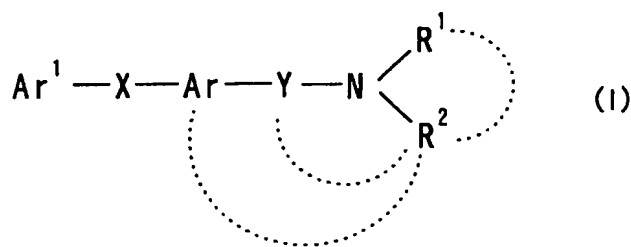
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石原雄二 (ISHIHARA, Yuji) [JP/JP]; 〒664-0874 兵庫県伊丹市山田3丁目3番8号 Hyogo (JP). 鈴木伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MELANIN CONCENTRATING HORMONE ANTAGONISTS

(54) 発明の名称: メラニン凝集ホルモン拮抗剤



thereto and Y may form an optionally substituted nitrogenous heterocycle, or R² together with the nitrogen atom adjacent thereto, Y, and Ar may form a fused ring.

(57) Abstract: Melanin concentrating hormone antagonists containing compounds of the general formula (I) or salts thereof are useful as preventive or therapeutic drugs for obesity and so on wherein Ar¹ is an optionally substituted cyclic group; X and Y are each independently a spacer having a C₁₋₆ main chain; Ar is an optionally substituted fused polycyclic aromatic ring; R¹ and R² are each independently hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group, or alternatively R¹ and R² together with the nitrogen atom adjacent thereto may form a nitrogenous heterocycle, or R² together with the nitrogen atom adjacent

[続葉有]

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年11月8日 (08.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/82925 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/167, 31/40,
31/4453, 31/4709, 31/4545, 31/454, 31/4375, 31/47,
31/4725, C07C 233/80, 237/48, C07D 211/16, 211/14,
211/18, 295/135, 405/12, 401/06, 417/06, 401/12, 211/22,
471/04, A61P 43/00, 3/04番地 50 Ibaraki (JP). 竹河 志郎 (TAKEKAWA, Shiro)
[JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2丁目5番地3
B-305号 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03614

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi
et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁
目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka
(JP).

(22) 国際出願日: 2001年4月26日 (26.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

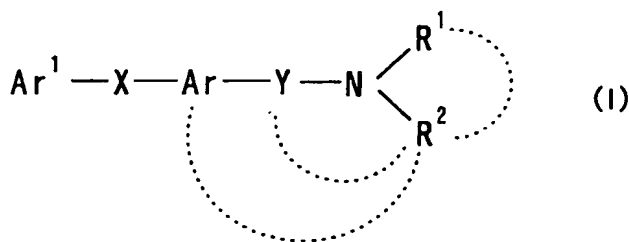
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-134295 2000年4月28日 (28.04.2000) JP
特願 2000-384897
2000年12月13日 (13.12.2000) JP(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町
四丁目1番1号 Osaka (JP).添付公開書類:
— 国際調査報告書(72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石原雄二 (ISHI-
HARA, Yuji) [JP/JP]; 〒664-0874 兵庫県伊丹市山田3
丁目3番8号 Hyogo (JP). 鈴木伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro)
[JP/JP]; 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部10772文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MELANIN CONCENTRATING HORMONE ANTAGONISTS

(54) 発明の名称: メラニン凝集ホルモン拮抗剤

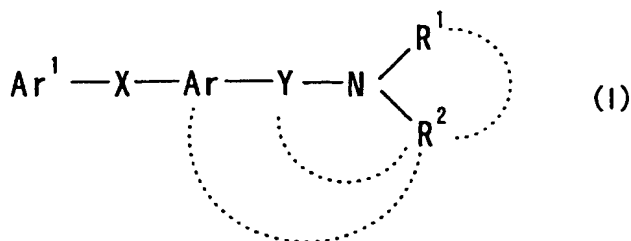
thereto and Y may form an optionally substituted nitrogenous heterocycle, or R² together with the nitrogen atom adjacent thereto, Y, and Ar may form a fused ring.(57) Abstract: Melanin concentrating hormone antago-
nists containing compounds of the general formula (I) or
salts thereof are useful as preventive or therapeutic drugs
for obesity and so on wherein Ar¹ is an optionally sub-
stituted cyclic group; X and Y are each independently a
spacer having a C₁₋₆ main chain; Ar is an optionally sub-
stituted fused polycyclic aromatic ring; R¹ and R² are each
independently hydrogen or an optionally substituted hy-
drocarbon group, or alternatively R¹ and R² together with
the nitrogen atom adjacent thereto may form a nitrogenous
heterocycle, or R² together with the nitrogen atom adjacent

[続葉有]



(57) 要約:

式:



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；
 X および Y は同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；
 Ar は置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；
 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子、 Y および Ar とともに縮合環を形成していてもよい]
 で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤は、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

明 細 書

メラニン凝集ホルモン拮抗剤

5 技術分野

本発明は、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

背景技術

- 10 摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

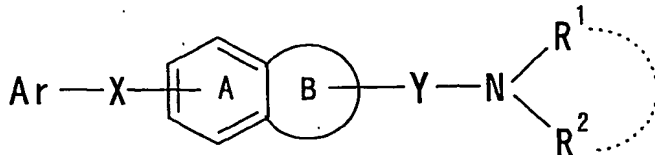
- 20 そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

- 25 一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン（以下、MCHと略記することもある）は、視床下部由来のホルモんで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCH ノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー (Nature)、396 巻、670 頁、1998 年]。これらのことから、MCH 拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬ある

いは抗肥満薬になると期待されているが、未だ MCH 拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

一方、アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

1) W098/38156 には、 β アミロイド蛋白産生・分泌阻害作用を有する式



5

[式中、Ar は置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基を示し、

Xは結合手などを示し、

Yは酸素原子または硫黄原子を介していてもよく、かつ置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、

10

R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを示し、あるいは R^1 と R^2 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、

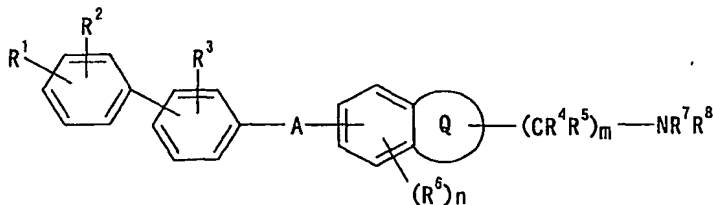
15

A環は式 $-X-Ar$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基の外に置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示し、

B環は、式 $-Y-NR^1R^2$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基の外に置換基をさらに有していてもよい4ないし8員環を示す。ただし、A環とB環とで形成される縮合環がインドール環のとき、 $-X-Ar$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基は該インドール環の4-、6-または7-位に置換する。] で表される化合物またはその塩が記載されている。

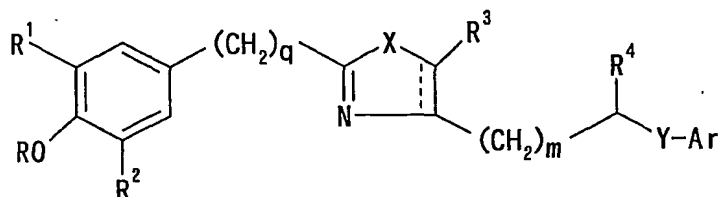
20

2) W095/32967 には、5HT1D アンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式



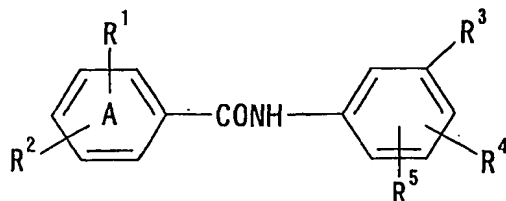
- [式中、Aは、Rが水素またはC₁₋₆アルキルであるCONR；
Qは酸素、窒素または硫黄から選択される1ないし3個のヘテロ原子を含む
所望により置換されていてもよい5ないし7員の複素環；
R¹は水素、ハロゲンなど；
5 R²およびR³は独立して水素、ハロゲンなど；
R⁴およびR⁵は独立して水素またはC₁₋₆アルキル；
R⁶はハロゲン、ヒドロキシなど；
R⁷およびR⁸は独立して水素、C₁₋₆アルキルなど；
mは0ないし4；
10 nは0、1または2である]で示される化合物またはその塩が記載されている。

3) W098/15274 には、抗酸化活性を有し、アルツハイマー病などの改善が期待される、式

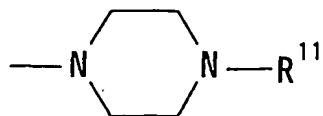


- 15 [式中、Ar はフェニルなどを；Xは-O-または-S-を；YはC R⁶ R⁷-
(R⁶はHを、R⁷は-Hなどを；Zは-CH₂-または-N-を；RはHまたは
-(C1-C6) アルキルを；R¹およびR²は独立して-(C1-C6) アルキルな
どを；R³はHなどを；R⁴は水素などを；mは0ないし2の整数を；qは0ま
たは1を；nは0ないし4の整数を；pは1ないし6の整数を；tは1ない
20 し4の整数を示す]で表される化合物が記載されている。

4) EP533266 には、5HT1D アンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式



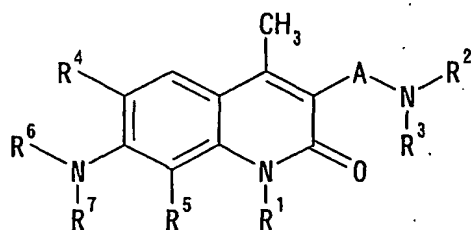
[式中、 R^1 はハロゲンなどを； R^2 はハロゲンなどから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニルを； R^3 は



を； R^4 および R^5 は独立して水素、ハロゲンなどを； R^{11} は水素または C_{1-6}

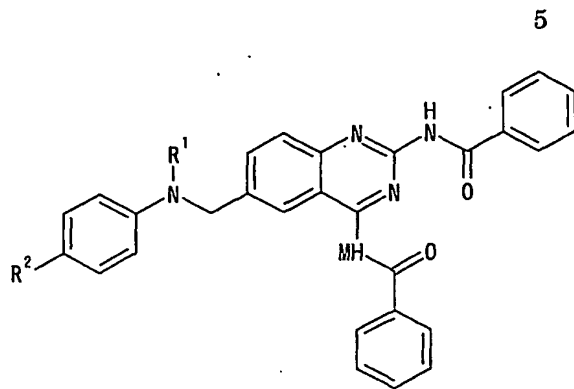
5 アルキルを示す]で表される化合物が記載されている。

5) DE2502588 には、小腸肥大症などの改善が期待される、式



[式中、 R^1 は、水素、Me、Etなどの低級アルキルを； NR^2R^3 は、 NH_2 、 $NHMe$ などの一級アミン、 NEt_2 、 NBu_2 などの二級アミン、pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinylなどの環状アミンを； R^4 および R^5 は、水素、Meなどの低級アルキル、OMeなどの低級アルコキシ、ハロゲンを； R^6 は、水素、Me、Etなどの低級アルキルを； R^7 は、H、Me、Etなどの低級アルキル、 COR^8 (R^8 はアルコキシ、アリールオキシ、 NR^9R^{10} 、(NR^9R^{10} は、 NH_2 、 $NHMe$ などの置換されててもよい一級アミン、 NEt_2 、 NBu_2 などの二級アミン、pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinylなどの環状アミン))を；Aは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ などのアルキル鎖を表す]で表される化合物が記載されている。

6) ジャーナル オブ ケミカルソサイエティー(J. Chem. Soc)、4678 (1962)、あるいはジャーナル オブ ヘテロサイクリックケミストリー(J. Heterocycl. Chem)、24、345 (1987)には、葉酸拮抗作用を有する、式

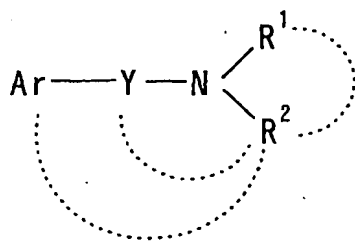


[式中、 R^1 は水素、Me、Etなどのアルキルを、 R^2 は、水素、ハロゲン、カルボン酸エステルを表す]で表される化合物が記載されている。

肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

発明の開示

本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式

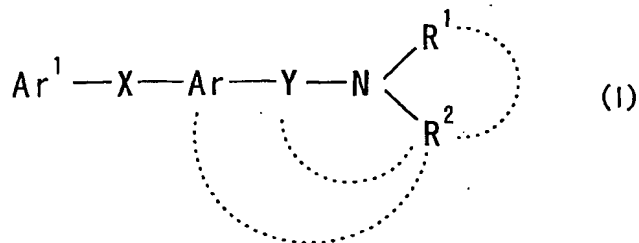


10

(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式： Ar^1-X- (式中の記号は前記と同意義を示す)で表される基を導入した誘導体が優れたMCH拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成した。

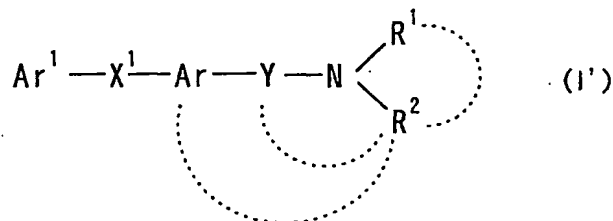
すなわち、本発明は、

15 1) 式



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；

- XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；
 Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；
 R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤；
- 2) R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、R²が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記1)記載の剤；
- 3) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記1)記載の剤；
- 4) 肥満症の予防・治療剤である前記1)記載の剤；
- 5) 式



- [式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；
 X¹はCONR⁸、NR⁸CO (R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを示す)、OCOまたはCOOを；
 Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；
- Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環を；
 R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよ

い炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子、YおよびArとともに置換基を有していてもよい含窒素縮合環を形成していてもよい。ただし、 X^1 がCONR（Rは水素原子または C_{1-6} アルキルを示す）であるとき、Arはハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシをそれぞれ1または2個有していてもよいインドールまたはベンズオキサゾールでなく； X^1 がCONHであるとき、Arはアルキル、アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を有していてもよい4-メチル-2-キノロンでないか、または2-ベンゾイルアミノ-キナゾリンでなく； X^1 がCOOであるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香族基でない。］で表される化合物またはその塩；

6) X^1 がCONR⁸またはNR⁸CO（R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す）であり、 R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、 R^2 が隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する前記5)記載の化合物；

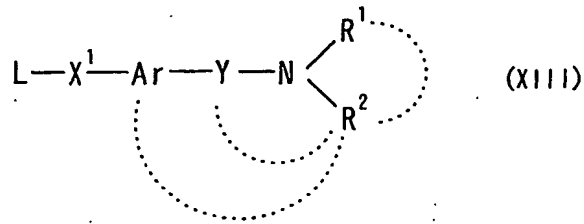
7) Ar^1 で示される環状基が芳香族基である前記5)記載の化合物；

8) 芳香族基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記7)記載の化合物；

9) Ar^1 が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよいフェニル、ビフェニルまたはフェニル-ピリジルである前記5)記載の化合物；

- 1 0) Ar¹が、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールで置換されていて
もよいピペリジニルである前記5) 記載の化合物；
- 1 1) X¹がCONH またはCOO である前記5) 記載の化合物；
- 1 2) Ar で示される縮合多環式芳香環が炭素数9 ないし14 の縮合多環式芳
5 香族炭化水素である前記5) 記載の化合物；
- 1 3) Ar で示される縮合多環式芳香環が10 員縮合多環式芳香族複素環であ
る前記4) 記載の化合物；
- 1 4) Ar で示される縮合多環式芳香環がキノリンまたはナフタレンである前
記5) 記載の化合物；
- 10 1 5) X¹がCONR⁸またはNR⁸CO (R⁸は水素原子、ハロゲン化されていても
よいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニ
ル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを示す) であり、
Ar がキノリンまたはナフタレンである前記5) 記載の化合物；
- 15 1 6) Yで示される主鎖の原子数1 ないし6 のスペーサーが、-O-、-S-、
-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸- (R⁸は水素原子、ハロゲン化されてい
てもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カル
ボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを示す) およ
びハロゲン化されていてもよい2 価のC₁₋₆非環式炭化水素基から選ばれる1
ないし3 個からなる2 価基である前記4) 記載の化合物；
- 20 1 7) YがC₁₋₃アルキレンである前記5) 記載の化合物；
- 1 8) R¹とR²とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒
素複素環を形成する前記4) 記載の化合物；
- 1 9) 含窒素複素環がモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、
1,3-チアゾリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、
25 2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたは1,2,3,4
-テトラヒドロイソキノリンである前記18) 記載の化合物；
- 2 0) 前記5) 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物；
- 2 1) 前記5) 記載の化合物のプロドラッグ；
- 2 2) 4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル][1,1'-

- ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
 4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル][1,1'-ビフェニル]-
 4-カルボキサミド ;
 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニ
 5 ル]-4-カルボキサミド ;
 4'-フルオロ-N-[2-(1-ピペリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニ
 ル]-4-カルボキサミド ;
 4'-クロロ-N-[2-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチ
 ル]-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
 10 4'-クロロ-N-[2-[(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニル)メチル]-6-キノ
 リニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
 4-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]-1-ピ
 ペリジンカルボキサミド ;
 N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボ
 15キサミド ;
 6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-6-キノリニル]ニコチ
 ンアミド ;
 4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]-1-ピ
 ペリジンカルボキサミド ;
 20 6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチ
 ンアミド ;
 6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-2-ナフチル]ニコチン
 アミドまたはこれらの塩である前記5)記載の化合物 ;
 2 3) 式: $\text{Ar}^1\text{-H}$ (XII)
 25 [式中、 Ar^1 は前記5)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、
 式



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は請求項5)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式(I')で表される化合物またはその塩の製造方法；

5 24) 摂食抑制剤である前記1)記載の剤；

25) 前記1)記載のメラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療剤、高血圧治療剤および動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬；

26) 式(I)で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法；

27) 式(I)で表される化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法；

28) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、式(I)で表される化合物またはその塩の使用；

29) 肥満症の予防・治療剤を製造するための、式(I)で表される化合物またはその塩の使用；

などに関する。

20 Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。

25 該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベン

ゼン環、5 または 6 員芳香族複素環が挙げられる。

「5 または 6 員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1~3 個)を含む 5 または 6 員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または 3-チエニル、2-, 3-または 4-ピリジル、2-または 3-フリル、2-, 4-または 5-チアゾリル、2-, 4-または 5-オキサゾリル、1-3-または 4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-, 4-または 5-ピリミジニル、1-, 2-または 3-ピロリル、1-, 2-または 4-イミダゾリル、3-または 4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは 2 ないし 4 環式、さらに好ましくは 2 または 3 環式)芳香環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数 9 ないし 14 の縮合多環式(2 または 3 環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上(例えば、1~4 個)を含む 9 ないし 14 員、好ましくは 9 または 10 員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。「縮合多環式芳香族複素環」は、さらに好ましくは 10 員縮合多環式芳香族複素環である。

「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール

ル、ナフト[2,3-b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサントニンなどが挙げられる。

「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル；2-ナフチル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン、ナフタレンなど)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。

芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

「環集合芳香族基」の具体例としては、2-,3-または4-ビフェニリル；3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキ

サジアゾール-5-イル; 3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル;
 3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-
 (3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-インドリル)
 -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 4-フェニルチアゾール-2-イル; 4-
 5 (2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル; 4-フェニル-1, 3-オキサゾ
 ール-5-イル; 5-フェニル-イソチアゾール-4-イル; 5-フェニルオキ
 サゾール-2-イル; 4-(2-チエニル)フェニル; 4-(3-チエニル)フェニ
 ル; 3-(3-ピリジル)フェニル; 4-(3-ピリジル)フェニル; 6-フェニル-
 3-ピリジル; 5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル; 4-(2-ナ
 10 フチル)フェニル; 4-(2-ベンゾフラニル)フェニル; 4, 4'-テルフェニル;
 5-フェニル-2-ピリジル; 2-フェニル-5-ピリミジニル; 4-(4-
 ピリジル)フェニル; 2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 2, 4-ジ
 フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 3-フェニル-イソオキサゾール
 -5-イル; 5-フェニル-2-フリル; 4-(2-フリル)フェニルなどが挙げ
 15 られる。

前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数6ないし14の単環式または
 縮合多環式芳香族炭化水素および5ないし10員芳香族複素環から選ばれる2
 または3個で形成される芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基
 (好ましくは2-, 3-または4-ピフェニリル; 6-フェニル-3-ピリジル、
 20 5-フェニル-2-ピリジルなど)」が好ましい。

「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8}
 C_{3-8} シクロアルケニルなどが挙げられる。

ここで、 C_{3-8} シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロ
 25 ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチ
 ルなどが挙げられる。

C_{3-8} シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテ
 ニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオ
 クテニルなどが挙げられる。

前記した「非芳香族環状炭化水素基」のなかでも、 C_{3-8} シクロアルキルが好ましく、とりわけシクロヘキシルが好ましい。

「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。

- 5 該「単環式非芳香族複素環基」としては、単環式非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式非芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~3個)を含む5ないし8員の単環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロチオフ
- 10 エン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、
- 15 ヘキサメチレンイミン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサンなどが挙げられる。

- 「縮合多環式非芳香族複素環基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンズイソチアゾール、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフエン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカル
- 20
- 25

パゾール、テトラヒドロ β -カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテンなどが挙げられる。

前記した「非芳香族複素環基」のなかでも、「5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはピペリジニル（ピペリジノ）；ピペラジニル；ピロリジニル；1, 3-ジオキサニルなど）」が好ましい。

Ar¹で示される「環状基」は、好ましくは単環式芳香族基（好ましくはフェニル）、環集合芳香族基（好ましくはビフェニリル、フェニルピリジル）、5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはピペリジニル（ピペリジノ）、1, 3-ジオキサン）などである。

10

Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリールオキシ-C₁₋₆アルキル（例、フェノキシメチルなど）、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル（例、メチルフェニルエテニルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル、アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル（例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど）、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル（例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキ

25

ル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが
5 挙げられる。

Ar¹で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

また、Ar¹で示される「環状基」が非芳香族環状炭化水素基あるいは非芳香族複素環基である場合、該「環状基」は、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などを置換基として有していてもよい。

ここで、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」および「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」としては、後述の「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示するものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、例えば、1
20 ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、
25 2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル」において、 C_{1-6} アルキルとしては、
前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」における C_{1-6} アルキル
が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例え
5 ば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩
素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロ
プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げ
られる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、
シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロ
10 シクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、例えば、
1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、
臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エト
キシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体
15 例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキ
シ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、
ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、
ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば、
20 1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、
臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ、
エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチ
オ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチ
ルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プ
25 ロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチ
オ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「 C_{7-19} ア
ラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、
トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェ

ニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ- C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボ

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.